

ELSEVIER  
MASSONAvailable online at  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 55 (2012) 498–507

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)**ANNALS**  
OF PHYSICAL  
AND REHABILITATION MEDICINE

Professional practices and recommendations / Pratiques professionnelles et recommandations

# Which medical device and/or which local treatment are to be used, as of 2012, in patients with infected pressure sore? Developing French guidelines for clinical practice

*Quel dispositif médical et/ou quel médicament local choisir pour un patient porteur d'une escarre infectée en 2012 ? Vers l'élaboration de recommandations françaises pour la pratique clinique*H. Arzt<sup>a,\*</sup>, I. Fromantin<sup>b,g</sup>, P. Ribinik<sup>c</sup>, B. Barrois<sup>c</sup>, D. Colin<sup>d</sup>, J.-M. Michel<sup>e</sup>, Y. Passadori<sup>f</sup><sup>a</sup> Service MPR neurologique, groupe hospitalier Sud, CHU d'Amiens, avenue Laennec, 80000 Amiens, France<sup>b</sup> Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France<sup>c</sup> Service de MPR, centre hospitalier de Gonesse, 25, rue Bernard-Février, BP 30071, 95503 Gonesse cedex, France<sup>d</sup> Centre de l'Arche, 72650 Saint-Saturnin, France<sup>e</sup> Pôle de gériatrie clinique, hôpitaux civils de Colmar, 39, avenue de la Liberté, 68024 Colmar, France<sup>f</sup> Maison médicale pour personnes âgées, 5, rue du Dr-Léon-Mangeney, BP 1370, 68024 Mulhouse cedex, France<sup>g</sup> Université Cergy-Pontoise, 2, avenue Adolphe-Chauvin, 95302 Cergy-Pontoise, France

Received 7 August 2012; accepted 14 August 2012

## Abstract

**Introduction.** – Taking care of a patient with an infected pressure sore necessitates a diagnosis allowing for a suitable treatment strategy.**Aims.** – To choose the dressings and topical antimicrobial agents that can be used as of 2012 in treatment of an infected pressure sore.**Methods.** – A systematic review of the literature with queries to the databases Pascal Biomed, PubMed and Cochrane Library from 2000 through 2010.**Results.** – Diagnosis of local infection is essentially clinical. It is subsequently difficult to destroy and/or permeabilize biofilm by means of mechanical wound debridement. Application of an antimicrobial product and a disinfectant solution are of utmost importance in this respect.**Discussion.** – The studies do not demonstrate that one topical product is better than another in wound cleaning. The papers recommending antimicrobial topics lead to the conclusion that they may be interesting, but show little clinical evidence of their beneficial effects. Dressings including silver, iodine, polyhexamethylene biguanide (PHMB) and negative pressure wound therapy could likewise be of interest, but once again, existing studies present only a low level of evidence (Grade C).**Conclusion.** – Local antimicrobial treatment can be used when there are signs of local infection (Grade C). Systemic antibiotic treatment is to be used when there are general medical signs of infection (Grade B).

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

**Keywords:** Pressure sore; Infection; Colonisation; Bacteriology; Germs; Biofilm; Treatment; Dressing; Medical devices; Advices

## Résumé

**Introduction.** – La prise en charge d'un patient porteur d'une escarre infectée nécessite un temps diagnostic d'où découle la stratégie thérapeutique.**Objectifs.** – Déterminer quels dispositifs locaux en dehors des supports et quels médicaments utiliser pour traiter une escarre infectée en 2012.**Méthode.** – Revue systématique de la littérature avec interrogation des bases de données Pascal Biomed, PubMed et Cochrane Library entre 2000 et 2010.**Résultats.** – Le diagnostic d'infection locale repose essentiellement sur la clinique. La difficulté ensuite est de détruire le biofilm par détersion mécanique pour le rendre perméable et application d'un antibactérien ou d'une solution de nettoyage.

\* Corresponding author.

E-mail address: [arzt.hermine@chu-amiens.fr](mailto:arzt.hermine@chu-amiens.fr) (H. Arzt).

**Discussion.** – Les études ne montrent pas de supériorité d'un produit par rapport à un autre pour le nettoyage. L'ensemble des travaux concernant l'application d'antimicrobiens locaux réalisés, permettent de conclure à un intérêt mais sans réelles preuves cliniques d'efficacité. Les pansements à l'argent, les dérivés iodés et la TPN auraient un intérêt mais là encore les études sont d'un faible niveau de preuve (Grade C).

**Conclusion.** – Le traitement local antibactérien peut être envisagé en présence de signes locaux d'infection (Grade C). Le traitement systémique antibiotique est mis en place en présence de signes généraux d'infection (Grade B).

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Mots clés :** Escarre ; Infection ; Colonisation ; Bactériologie ; Germes ; Biofilm ; Traitement ; Pansement ; Dispositif ; Recommandations

## 1. English version

### 1.1. Introduction

Pressure sore or pressure ulcer (PU) infection is a multifactorial process involving constant interactions between the host, an immune system, bacteria and the environment.

When an infection is proven to be present, it delays scarring and exposes the patient to a risk of local (example: impairment, pain) or general (example: septicemia) complication. Pressure sore infection has got to be diagnosed and recognized as a pathological state totally differing from the natural colonization of the wound.

Therapeutic strategy consists in adapting controlled wound healing to the local modifications created by the infection. Systemic therapy can be organized in cases where local treatment is insufficient and where the infections state is fully documented in accordance with bacteriological data in conjunction with the patient's overall condition.

### 1.2. Objective

The objective of this article is to determine in view of the existing literature the local medical devices other than support surfaces to be specifically chosen as of 2012 for treatment of a patient suffering from an infected ulcer pressure sore.

### 1.3. Material and methods

Drawn up by the Sofmer [35], the method employed involves three main steps: a systematic review of the literature, a compendium of prevailing professional practices, and validation by a multidisciplinary panel of experts.

#### 1.3.1. Systematic review of the literature

**1.3.1.1. Study selection.** A systematic review of the literature dating from 2000 through 2010 was carried out by two professional documentarians. The English-language keywords were: pressure sore, pressure ulcer, infection, colonization, bacteriology, biofilms, germs, dressing, prevention and control, local wound care, wound healing, therapy, practice guidelines, all devices included topical negative pressure therapy, evidence-based medicine, evidence-based nursing. The French-language keywords were: *escarre, infection, colonisation, bactériologie, germes, biofilm, traitement, pansement, dispositif, recommandations*.

They were put forward by the medical bibliography selection committee composed of doctors representing PERSE, the SFGG, the SFFPC and the Sofmer. The data bases employed were: Pascal Biomed, PubMed and Cochrane Library. The material chosen for review was limited to articles in English and in French pertaining to adult human subjects and containing an abstract. An initial selection of summarized articles was carried out independently by the same committee in order to pinpoint those relevant to the general theme. The complete articles in an electronic or paper format were then transmitted to two experts. A second selection was subsequently performed by two experts, one from the association known as Prevention Education Research Pressure Sore Care (PERSE) and the other from the French French-speaking wound healing society (SFFPC) with the objective of retaining for further review articles dealing with treatment of pressure sores after having read the “material and methods” paragraphs of the previously selected articles. Lastly, the apparently pertinent abstracts of the articles cited as references in the publications retained were analyzed.

The methodological quality of the articles retained for analysis was established on the basis of the Anaes grid [34] classifying studies according to four levels. Studies particularly lacking in methodological quality (inadequate randomization, insufficient number of subjects, imprecise nature of the intervention) were excluded.

**1.3.1.2. Criteria of evaluation.** Four types of criteria were implemented with regard to the question of infected ulcer pressure sore: comparative studies, randomized or not, followed by cohort studies; reviews of controlled and case studies:

- criteria of clinical and microbiological diagnostic evidence specific to pressure sores;
- criteria of therapeutic evidence derived from comparative studies, randomized or not;
- criteria of associated comorbidities;
- criteria of a medicoeconomic nature such as length of stay, or analysis of the costs incurred in care management.

**1.3.1.3. Data analysis.** Data analysis was carried out independently by two “blinded” readers working on behalf of two distinct French associations, PERSE and SFFPC.

### 1.3.2. Compendium of prevailing professional practices

The compendium of professional practices dealing with predictive factors for PU was drawn up by a representative sample of the participants in the nationwide congresses of the four scientific societies (PERSE, Sofmer, SFGG and SFFPC) in the form of a yes/no or multiple-choice questionnaire (Appendix 1), with the replies being recorded through an electronic system.

## 1.4. Results

### 1.4.1. Review of the literature

**1.4.1.1. The articles selected.** Starting with the Pascal Biomed articles, PubMed articles and Cochrane Library databases, the committee selected 162 articles, all of which were retained for further review by the two readers.

**1.4.1.2. Methodological quality of the studies.** Ratings of the methodological quality of the studies through application of the relevant Anaes criteria showed no inconsistency or discrepancy between the two authors. The studies selected presented levels of evidence II, III and IV along with levels of recommendation B and C.

#### 1.4.1.3. Data analysis

Reading the articles.

**1.4.1.3.1. The local infection diagnosis.** Essentially clinical [13,15,32], it is based on more or less obvious signs such as:

- halted scarring process;
- inflammatory signs: erythema, oedema, hot skin;
- purulent discharge and more exudates;
- discoloring or darkening of granulation tissue, brittleness of granulation tissue;
- odors;
- appearance of wounds on the periphery of the initial lesion;
- altered local condition;
- heightened local pain.

Microbiological analyses [11,13,39] are useful not in diagnosing the infection, but rather in determining which bacteria are present in the wound and may be responsible for the state of infection that should be treated. They may be carried out by:

- swabbing: superficial and thus subject to criticism, depending on the picking or removal technique used (in z, subsequent to cleansing of the wound);
- suction;
- biopsy is the most reliable technique, but it is invasive.

An infection is defined when quantitative analysis reveals a number of bacteria greater than  $10^5$  CFU/g of tissue. However, this definition cannot be considered in current practice as a diagnostic criterion, since quantitative analyses are not frequently carried out by laboratories [12,40].

All bacteria are liable to cause infection [15].

Pressure sore (PS) flora are polymicrobial ( $\geq$  three bacteria, aerobes and anaerobes) [6,8,39].

Here are the bacteria most frequently found at the site of the sore:

- aerobes: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, the enterobacteria, streptococcus pyogenes [8,16,18,40,43];
- anaerobes: *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* [39].

The presence of anaerobic bacteria appears to have been largely neglected, even though a number of experts congruently recognize their potential for virulence and even though they are more frequently found than aerobic bacteria in infected wounds [7,10].

The supposed presence of biofilm [7,9,41,43], which may have an impact on the infection process and/or pressure sore outcome, has been more and more frequently mentioned over recent years.

Bacteria organization in a biofilm conglomeration is complex. This type of community allows the bacteria to structure, to create a three-dimensional matrix, and to protect themselves from outside aggressions (antiseptics, antibiotics) by exchanging their virulence and their resistance [41]. Their development takes place in a cycle comprised of several phases: adhesion, maturation and detachment [7]. The presence of biofilm seems to delay the scarring or healing process and to expose the patient to repeated infection episodes (during rupture or detachment) with potentially more virulent bacteria [1].

#### 1.4.1.3.2. Local management of infected pressure sore

Cleaning and mechanical debridement would appear to be indispensable. As a complement, use of a hydrojet is of particular interest [6,11,18,40].

Painstaking reading of the works by the different authors does not provide proof of the superiority of any one washing or cleansing technique in comparison with the others (water, physiological serum, Ringer, decontaminant) [26,39].

The effectiveness of antimicrobial application still presents a low level of evidence in the different works analyzed; though it may be of interest in colonized or infected wounds, its actual clinical effectiveness remains unproven.

**1.4.1.3.2.1. Silver dressing (Ag)** [11,12,24,29,28,38,42]. A wide variety of Ag dressings have been proposed for use. They differ from each other in terms of the quantity of Ag released, the rapidity of its discharge and the support with which they are associated (alginate, hydrocellular, carboxymethyl cellulose fiber, carbon). Their in vitro antimicrobial activity has been demonstrated [19], but their effectiveness on the wound may be compromised by exudates and blood interfering with the Ag ions.

**1.4.1.3.2.2. Iodine derivatives** [14,25,29,36]. Antiseptics of major importance (bactericide and broad-spectrum), with highly lethal activity on gram-positive and gram-negative bacteria. For several reasons, they must be used cautiously: their cytotoxicity when applied over a protracted period of time, diminution or absence of antimicrobial activity in the presence

of organic matters (pus, fibrin necrosis) and risk of sensitization (contact eczema, allergy) [3].

*1.4.1.3.2.3. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) dressings* [24]. Antiseptics of major importance (bactericide and broad-spectrum), in the biguanide family, with highly lethal activity on gram-positive and moderately lethal activity on gram-negative bacteria. PHMB may be found in various soaked dressings, gels and solutions.

*1.4.1.3.2.4. Honey.* Honey [5,32] has been highlighted for its effectiveness on MRSA. There exists another study presenting an inappropriate comparative element (sugar) [31].

Antibiotics are prescribed systemically in the event of general or local/regional signs of infection. A comparative study of two local antibiotics has been carried out, but its findings were lacking in significance [23,37]. Generally speaking, antibiotics are prohibited in local wound treatment since they exert considerable selective pressure, with a risk of having resistant bacterial strains emerge on the pressure sore (acquired resistance). When applied on malodorous wounds, metronidazole is an exception, since it is meant to treat a symptom (odor) and not an infection [11,14,16,36].

*1.4.1.4. Some answers.* No study provides a direct answer to the question put forward since the effectiveness of antibacterial products remains unproven [25].

That said, analysis of the articles may lead to adoption of the following, pragmatic line of conduct:

- wash: decontaminate – remove all contaminants;
- always manually remove necrosis (example: lower limb pressure sore in a patient suffering from arterial insufficiency);
- drain manually, with dressings;
- absorb while maintaining a humid environment (dressings);
- with or without antibacterial product for 1 to 2 weeks, in the presence of local signs of infection following debridement, and in the absence of systemic antibiotherapy.

Choice of antibacterial product requires consideration of four parameters:

- the product spectrum (example: iodine derivative, biguanides, silver), its contra-indications and means of operation;
- the galenic form (example: gel, solution) or the dressing with which the active substance is associated (example: alginate, hydrocellular, compress) in order to choose whatever is most suitable with regard to the wound;
- previous patient allergy or intolerance;
- the expected beneficial effects.

#### *1.4.2. Compendium of the prevailing professional practices*

For two-third of the professionals involved, infection diagnosis is not carried out by means of pressure sore removal. In fact, they generally initiate systemic antibiotherapy treatment.

In three-quarter of the cases, local treatment involves silver dressings, and they are changed daily.

## *1.5. Discussion*

Systematic review of the literature has uncovered a sizable number of studies, many of which nonetheless present low levels of evidence. Given this lack, no particular type of dressing can be systematically recommended. That said, there exist some partial indications as regards use of an antibacterial product.

The reasons favoring selective and short-term use are:

- insufficient proof of effectiveness;
- potential toxicity during prolonged use that could disturb the healing process;
- how little we know on the risk and consequences of systemic absorption [25].

These cautionary considerations may be nuanced or modulated by:

- observations by clinicians who, without constituting proofs, have for around three centuries been underlining the benefits of antiseptics;
- the difficulty of conducting conclusive clinical studies of the infection, difficulty due to the multifactorial nature of the sore and particularly to the fact that reliable microbiological sampling and testing (example: quantitative analysis and anaerobic bacteria) are hard to carry out;
- persistent confusion between toxicity arising from long-term use and toxicity arising from short-term use;
- ever more frequently raised hypotheses according to which antimicrobial application might forestall the development in bacteria in their biofilm form.

In any case, it is advisable to avoid antiseptic solutions, which in comparison with saline solutions show high toxicity without proven benefits or advantages. Conversely, it is advisable to preferentially apply modern topicals (cream, dressing, gels), which are better adapted to the characteristics of the wound and less toxic, even though some studies tend to suspect that at high concentrations, they may in fact be toxic [34].

The presence of biofilm ought to be suspected in the event of failed local treatments (halted scarring) and repeated infections. It may play a role in more than 60% of chronic wounds [4,21]. The National Institute of Health (USA) has estimated that 80% of bacterial infections involve biofilm [11]. From a clinical standpoint, biofilm is not visible, except when it is particularly thick (and consequently quite old and highly mature). In such cases, it is most often described as slime at the surface of the pressure sore.

When biofilm presence is suspected, manual debridement is indispensable, even without necrosis, in order to render the biofilm matrix permeable to antimicrobial action. In such cases, it is advisable to apply products of which the anti-biofilm activity has been demonstrated (in vitro) such as Protonsan<sup>®</sup>, Iodosorb<sup>®</sup>, Octeniline<sup>®</sup> or Stellisan<sup>®</sup> [2,22]. Since a biofilm can be reconstituted in less than 10 h, these products have got to be administered on a daily basis.



Among the antimicrobial products having been studied, the following are particularly noteworthy:

- while honeys have been drawing increasing interest, their effectiveness (bactericide) depends on their floral source, and not all forms are equally suitable for wound treatment. It is consequently advisable to use the two species of *Leptospermum* (manuka and jellybush) from New Zealand and Australia.

And since honey may contain *Clostridium botulinum* spores, it has got to be preliminarily sterilized and treated by gamma-irradiation before being applied to wounded skin, which means that honey referenced as food may consequently not be employed [30].

Moreover, when exudates abound, honeys quickly become ineffective, and with regard to particularly exudative wounds, their application has got to be repeated; since pressure sores are indeed exuding wounds, the use of honey is inherently limited;

- silver dressings appear in numerous ongoing studies.

Silver is active in its soluble form  $\text{Ag}^+$  and in its oxide form  $\text{AgO}$ .

It acts on Gram+ as well as Gram– by provoking cell death through its effects on DNA replication and on the membrane (proton pump). Risk of resistance is low [17].

Concentration in silver ion is highly variable according to the presentations, of which some are associated with sulfadiazine.

As regards favorable action on scarring or healing, the evidence remains controversial, particularly on account of toxicity to keratinocytes at high concentrations;

- iodine derivatives.

Once widely used, they have been largely given up on account of their toxicity with regard to the wound and their potential overall effects. That said, it is essentially in in vitro studies that evidence of their toxicity has been found.

They contain broad-spectrum antimicrobial power.

Iodosorb<sup>®</sup> or Iodoflex<sup>®</sup> nonetheless remains particularly interesting because of its proven ability to absorb fluids and progressively release the iodine; this is due to interactions between its components (dextran (colloid), epichlorhydrin and iodine) that render the product effective on biofilm [33];

- maggot therapy: the antimicrobial action of maggot therapy is recognized and has been documented [18,20,27], particularly on *S. aureus* (including MRSA), *E. coli* and *Proteus*, even though the mechanisms of the antimicrobial activity have yet to be identified. They may be connected with the enzymes excreted/secreted by the larvae, and associated with bacteriophage action;
- negative pressure treatment is not a form of treatment specific to infection. Its indication may be applicable to a pressure sore, whether it is infected or not, preliminarily to a surgical covering operation.

Its positive effect in wound reduction is widely recognized, even when the wound is infected, and it also has a favorable effect with regard to the scarring or healing process.

## 1.6. Conclusion

Diagnosis of an infected pressure sore is first and foremost clinical. Bacterial tests and analysis by swabbing are merely a “support” providing at best partial information. The picking and removal technique, subsequent to cleansing of the wound, guarantees results of satisfactory quality. In clinical practice, infection defined as a number of bacteria greater than  $10^5$  CFU/g of tissue is of only limited relevance. When confronted with an infected pressure sore, it appears necessary to be methodical and to contemplate each particular situation while taking into close account the wound itself, the patient’s overall condition (example: age, associated pathologies) as well as his environment (example: home, hospital).

Washing (water/physiological serum) and decontamination (scrub solution) are aimed at removing all residues (pus, foreign bodies, soiled dressing fibers) present on the wound and likely to maintain the infection. The difference between the two consists in use or non-use of a scrub-type decontaminating solution with little antiseptic power and which may be replaced, when a shower is taken, by other foamy solutions such as soap.

Effective washing and draining may at times suffice to forestall or to treat a local infection. The draining of exudates and pus is ensured by alginate dressings, Carboxymethyl cellulose (CMC) fiber, draining or irrigo-absorbent compresses covered if possible by a non-occlusive dressing until the signs of infection disappear. Draining is consequently particularly applicable to chronic wounds. In cases where the draining appears to be insufficient and where biofilm presence is suspected, use of an antiseptic may be recommended.

Local antibacterial treatment may be envisioned in the presence of comparably local signs of infection (Grade C). As for systemic antibiotic treatment, it is organized in the presence of general signs of infection (Grade B).

Prevailing professional practices do not diverge with the recommendations to be found in the literature.

Definitive recommendations will be drawn up by a pilot promotion group in accordance with the ratings to be given by a scoring group composed of 42 members designated by PERSE [10], the Sofmer [10], the SFGG [10] the SFFPC [10], and two representatives of patient associations. To be published in English and French, they will also be placed at the disposal of the general public on the Internet sites of PERSE, the Sofmer, the SFGG, and the SFFPC.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

## Appendix 1

- Is the pressure sore infection diagnosis carried out by taking a bacterial culture? Yes, no
- Do you change dressings:
  - Every day? A
  - Every other day? B
  - On saturation? C
- The preferred treatment for an infected pressure sore consists in:
  - Local antibiotics A
  - Local antiseptics B
  - General antibiotherapy C
- The local treatment is:
  - Honey A
  - Negative pressure therapy B
  - Silver C

## 2. Version française

### 2.1. Introduction

L'infection de l'escarre est un processus multifactoriel faisant intervenir les interactions constantes qui existe entre l'hôte, son système immunitaire, les bactéries et l'environnement.

Lorsque l'infection est avérée, elle retarde la cicatrisation et expose le patient à un risque de complication locale (exemple : altération, douleur) ou générale (exemple : septicémie). L'infection de l'escarre doit être diagnostiquée et reconnue en tant qu'état pathologique totalement différent de la colonisation naturelle de la plaie.

La stratégie thérapeutique consiste à adapter la cicatrisation dirigée aux modifications locales créées par l'infection. Le traitement par voie générale peut être mis en place si les soins locaux s'avèrent insuffisant et lorsque l'état infectieux est suffisamment documenté en fonction des données bactériologiques et de l'état général du patient.

### 2.2. Objectif

L'objectif de cet article est de déterminer aux vues de la littérature quels sont les dispositifs médicaux locaux (en dehors des supports) et si des médicaments peuvent être retenus de façon plus spécifique pour traiter un patient porteur d'une escarre infectée en 2012.

### 2.3. Matériel et méthode

La méthode utilisée, développée par la Sofmer [35], comporte trois principales étapes : une revue systématique de la littérature, un recueil des pratiques professionnelles et une validation par un panel pluridisciplinaire d'experts.

#### 2.3.1. Revue systématique de la littérature

##### 2.3.1.1. Sélection des études

Une revue systématique de la littérature de 2000 à 2010 a été effectuée par deux documentalistes professionnels. Les mots

clés utilisés ont été en anglais : *pressure sore, pressure ulcer, Infection, colonisation, bacteriology, biofilms, germs, dressing, prevention and control, local wound care, wound healing, therapy, practice guidelines, all devices included topical negative pressure therapy, Evidence-based medicine, Evidence-based nursing*, et en français : *escarre, infection, colonisation, bactériologie, germes, biofilm, traitement, pansement, dispositif, recommandations*.

Ils ont été proposés par le comité médical de sélection de la bibliographie constitué de médecins représentant PERSE, SFGG, SFFPC, Sofmer. Les bases de données utilisées ont été : Pascal Biomed, PubMed et Cochrane Library. Les limites retenues pour cette recherche étaient : la présence d'un résumé, des articles en langue anglaise ou française, des études concernant des sujets adultes humains. Une première sélection d'articles sur résumé a été réalisée de façon indépendante par ce même comité afin de retenir les articles traitant bien de la thématique. Ces articles sous forme de texte intégral ont été transmis sur support électronique ou sur papier à deux experts. Une seconde sélection a alors été faite par les deux experts, l'un de l'association Prévention éducation recherche soins escarres (PERSE) et l'autre de la Société française francophone des plaies et cicatrisation (SFFPC) afin de retenir les articles traitant du traitement d'escarres infectées à partir de la lecture du paragraphe de matériel et méthode des articles déjà sélectionnés. Enfin, une analyse des résumés des articles cités en références dans les articles retenus et qui apparaissaient pertinents a également été faite.

La qualité méthodologique des articles retenus pour analyse est faite à partir de la grille de l'Anaes [34], qui permet de classer les études selon quatre niveaux. Les études de très faible qualité méthodologique (randomisation inadéquate, nombre de sujets, intervention imprécises) sont exclues.

##### 2.3.1.2. Critères d'évaluation

Quatre types de critères ont été retenus dans le cadre de la question escarre et infection : études comparatives, randomisées ou non, suivi de cohorte, revues d'études contrôlées et d'étude de cas :

- critères de preuves diagnostiques cliniques et microbiologiques spécifiques à l'escarre ;
- critères de preuves thérapeutiques à partir d'études comparatives, randomisées ou non ;
- des critères de comorbidités associées ;
- des critères médicoéconomiques tels la durée de séjour, ou l'analyse des coûts liés à l'ensemble de la prise en charge.

##### 2.3.1.3. Analyse des données

L'analyse des données est réalisée de manière indépendante par deux lecteurs en aveugle, issus de sociétés différentes, PERSE et SFFPC.

#### 2.3.2. Recueil des pratiques professionnelles

Le recueil des pratiques professionnelles concernant les facteurs relatifs à l'escarre infectée est réalisé auprès d'un

échantillon représentatif des participants aux congrès nationaux des quatre PERSE, Sofmer, SFGG et SFFPC sous la forme de questionnaire (*Annexe 1*) à choix simple ou multiple, les réponses étant enregistrées à l'aide d'un système électronique.

## 2.4. Résultats

### 2.4.1. Revue de la littérature

#### 2.4.1.1. Articles sélectionnés

Le comité a sélectionné à partir de Pascal Biomed articles, PubMed articles, Cochrane Library 162 articles. Tous ont été retenus par les deux lecteurs.

#### 2.4.1.2. Qualité méthodologique des études

La cotation de la qualité méthodologique des études à l'aide des critères de l'Anaes n'a mis en évidence aucune discordance entre les deux auteurs. Les études sélectionnées sont essentiellement de niveau de preuve II, III et IV et de niveau de recommandation B et C.

#### 2.4.1.3. Analyse des données

La lecture des articles.

##### 2.4.1.3.1. Le diagnostic d'infection locale

Il est avant tout clinique [13,15,32] reposant sur des signes plus ou moins évidents qui sont :

- l'arrêt du processus de cicatrisation ;
- les signes inflammatoires : érythème, œdème, chaleur ;
- l'écoulement purulent et la majoration des exsudats ;
- la décoloration ou l'assombrissement du tissu de granulation, la friabilité du tissu de granulation ;
- les odeurs ;
- l'apparition de plaies en périphérie de la lésion initiale ;
- l'altération de l'état local ;
- la majoration de la douleur locale.

Les analyses microbiologiques [11,13,39] ne permettent pas de poser un diagnostic d'infection, mais de déterminer les bactéries présentes dans la plaie et potentiellement responsables d'un état infectieux qu'il faudrait traiter. Elles peuvent être réalisées par :

- écouvillonnage : critiquable car superficiel, dépendant de la technique de prélèvement (en z, après nettoyage de la plaie) ;
- aspiration ;
- biopsie : technique la plus fiable, mais invasive.

L'infection est définie si l'analyse quantitative révèle un nombre de bactéries supérieur à  $10^5$  CFU/g de tissus. Cette définition ne peut cependant pas être retenue comme un critère diagnostique en pratique courante, les analyses quantitatives n'étant pas fréquemment réalisées par les laboratoires [12,40].

Toutes les bactéries peuvent provoquer une infection [15].

La flore de l'escarre est polymicrobienne ( $\geq$  trois bactéries, aérobies et anaérobies) [6,8,39].

Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sur l'escarre :

- aérobies : Staphylocoque doré, *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries, streptocoque pyogène [8,16,18,40,43] ;
- anaérobies : *Prevotella*, Bactéroïdes, *Peptostreptococcus* [39].

La présence de bactéries anaérobies semble négligée même si nombre d'experts s'accordent à reconnaître leur important degré potentiel de virulence et bien qu'elles soient retrouvées plus fréquemment que les bactéries aérobies dans les plaies infectées [7,10].

La présence supposée de biofilm [7,9,41,43] qui agirait sur le processus infectieux et/ou l'évolution de l'escarre est de plus en plus évoquée ces dernières années.

L'organisation des bactéries en mode biofilm est complexe. Elle permet aux bactéries de se structurer en communauté, créer une matrice tridimensionnelle, et se protéger ainsi des agressions extérieures (antiseptiques, antibiotiques) en échangeant leur virulence et leur résistance [41]. Leur développement s'effectue selon un cycle, en plusieurs phases : l'adhésion, la maturation et le détachement [7]. La présence de biofilm semble retarder la cicatrisation, et exposer le patient à des épisodes infectieux répétés (lors de la rupture ou du détachement), avec des bactéries potentiellement plus virulentes [1].

##### 2.4.1.3.2. La prise en charge locale de l'escarre infectée

Le nettoyage et débridement mécanique apparaissent indispensables. En complément, l'utilisation de l'hydrojet est particulièrement intéressante [6,11,18,40].

La lecture des différents auteurs ne met pas en évidence de preuve de supériorité d'une technique de lavage par rapport à une autre (eau, sérum physiologique, Ringer, décontaminant) [26,39].

L'efficacité de l'application d'antimicrobiens reste à un faible niveau de preuve dans l'ensemble des travaux réalisés, permettant de conclure à un intérêt sur les plaies colonisées ou infectées, mais sans réelles preuves cliniques d'efficacité.

##### 2.4.1.3.2.1. Les pansements à l'argent (Ag)

[11,12,24,29,28,38,42]

Une grande variété de pansements à l'Ag est proposée. Ils se différencient par la quantité d'Ag libérée, la rapidité de relargage de cet Ag, et le support auquel ils sont associés (alginate, hydrocellulaire, fibre de carboxyméthylcellulose, charbon). Leur activité antimicrobienne in vitro a été démontrée [19], mais leur efficacité sur la plaie pourrait être compromise par les exsudats et le sang qui interfèreraient avec les ions Ag.

##### 2.4.1.3.2.2. Les dérivés iodés [14,25,29,36]

Antiseptiques majeurs (bactéricides et à large spectre), ayant une activité létale forte sur les Gram+ et les Gram-. Ils doivent être utilisés avec précaution étant donné leur caractère cytotoxique lorsqu'ils sont appliqués sur une trop longue période, la diminution ou l'absence d'activité antimicrobienne en présence de matières organiques (pus, nécrose, fibrine), et le risque de sensibilisation (eczéma de contact, allergie). [3].

##### 2.4.1.3.2.3. Les pansements au polyhexaméthylène biguanide (PHMB) [24]

Antiseptiques majeurs (bactéricides et à large spectre), de la famille des Biguanides, ayant une activité létale forte sur les

Gram+ et moyenne sur les Gram–. Le PHMB est retrouvé dans différents pansements imprégnés, gel et solutions.

#### 2.4.1.3.2.4. Le miel

Le miel [5,32] est mis en avant pour son efficacité sur le SARM. Une étude est réalisée avec un comparatif inapproprié (sucre) [31].

Les antibiotiques sont prescrits par voie systémique en cas de présence de signes généraux ou locorégionaux d'infection. Une étude comparative sur deux antibiotiques locaux a été réalisée, mais non significative [23,37]. En général, les antibiotiques sont prohibés dans le traitement local des plaies car ils exercent une pression de sélection importante, avec un risque d'émergence de bactéries résistantes sur l'escarre (résistance acquise). Le métronidazole appliqué sur les plaies malodorantes est une exception, destinée à traiter un symptôme (odeur) et non une infection [11,14,16,36].

#### 2.4.1.4. Éléments de réponse

Aucune étude ne répond formellement à la question posée devant l'absence de preuve d'efficacité des antibactériens [25].

Cependant, il ressort de l'analyse des articles une conduite à tenir pragmatique :

- laver : décontaminer – ôter les souillures ;
- retirer mécaniquement la nécrose sauf exception (exemple : escarre des membres inférieurs chez un patient souffrant d'insuffisance artérielle) ;
- drainer : mécaniquement, avec des pansements ;
- absorber en conservant un milieu humide (pansements) ;
- avec ou sans antibactérien d'utilisation possible pendant une à deux semaines, en présence de signes locaux d'infection persistant après détersion, et en l'absence d'une antibiothérapie par voie générale.

Le choix de l'antibactérien implique une réflexion autour de quatre paramètres :

- le spectre du produits (exemple : dérivé iodé, biguanides, argent), ses contre-indications et modalités d'emploi ;
- la forme galénique (exemple : gel, solution) ou le pansement à laquelle la substance active est associée (exemple : alginat, hydrocellulaire, compresse) afin de choisir le plus approprié à la plaie ;
- les antécédents d'allergie ou d'intolérance du malade ;
- le bénéfice attendu.

#### 2.4.2. Recueil des pratiques professionnelles

Le diagnostic d'une infection ne se fait pas par prélèvement d'escarre pour deux tiers des professionnels. Ils instaurent un traitement par antibiothérapie par voie générale.

Dans trois quarts des cas, le traitement local comporte des pansements à base d'argent et le pansement est renouvelé tous les jours.

### 2.5. Discussion

La revue systématique de la littérature comporte un nombre important d'études mais avec des niveaux de preuve faible pour

nombre d'entre elles. Aucun élément ne permet de recommander un type particulier de pansement dans cette situation. Toutefois, on retrouve des éléments partiels de réponse en ce qui concerne l'utilisation d'un antibactérien.

Les raisons avancées pour un usage sélectif et de courte durée sont :

- le manque de preuves d'efficacité ;
- la toxicité potentielle d'un usage prolongé qui pourrait gêner la cicatrisation ;
- le peu de connaissance sur les risques et conséquences d'un passage systémique [25].

Il est possible de pondérer ces considérations par :

- des observations de cliniciens, qui sans constituer de preuves, ont mis en avant les bénéfices de l'antisepsie depuis environ trois siècles ;
- la difficulté à mener des études cliniques probantes sur l'infection de par le caractère multifactoriel de l'escarre et la difficulté à réaliser des prélèvements microbiologiques fiables (exemple : analyse quantitatives et des anaérobies) ;
- les confusions entre la toxicité d'un usage à long terme et celle d'un usage de courte durée ;
- les hypothèses de plus en plus souvent évoquées quant au fait que l'application d'antimicrobiens permettrait de prévenir le développement de bactéries en mode biofilm.

Quoiqu'il en soit, il est conseillé à ce jour d'éviter les antiseptiques en solution qui présentent plus de toxicité sans preuve de bénéfices par rapport à une solution saline et d'appliquer préférentiellement les topiques modernes (crème, pansements, gels), plus adaptés aux besoins de la plaie et moins toxiques, même si certaines études tendent à suspecter qu'ils le seraient eux aussi, à des concentrations élevées [34].

La présence du biofilm doit être suspectée en cas d'échec des traitements locaux (arrêt du processus de cicatrisation) et infections répétées. Elle concernerait plus de 60 % des plaies chroniques [4,21]. Le National Institut of Health (États-Unis) estime que 80 % des infections bactériennes seraient liées au biofilm [11]. Cliniquement, le biofilm n'est pas visible, sauf s'il est très épais (et donc très ancien et mature). Il est alors le plus souvent décrit comme un enduit visqueux (le slime) à la surface de l'escarre.

En cas de suspicion de biofilm, la détersion mécanique est indispensable, même en absence de nécrose, afin de rendre la matrice du biofilm perméable à l'action des antimicrobiens. Il est alors conseillé d'appliquer les produits dont l'activité antibiofilm a été démontré (in vitro) tels que le Protosan<sup>®</sup>, le Iodosorb<sup>®</sup>, l'Octeniline<sup>®</sup> ou le Stellisan<sup>®</sup> [2,22]. Les soins doivent alors être quotidiens puisqu'un biofilm peut se reconstituer en moins de dix heures.

Parmi les antimicrobiens ayant fait l'objet d'études :

- intérêt grandissant pour l'utilisation du miel, mais tous les miels ne sont pas adaptés au traitement de plaie, leur efficacité (bactéricide) étant dépendante de leur source



florale. Aussi est-il conseillé d'utiliser les deux espèces de *Leptospermum* (manuka et jellybush) de Nouvelle-Zélande et d'Australie.

Le miel peut contenir des spores de *Clostridium botulinum*. Il doit donc être préalablement stérilisé et traité par gamma-irradiation avant d'être appliqué sur peau lésée, ce qui écarte les possibilités d'utilisation du miel alimentaire [30].

Le miel est rapidement inefficace si les exsudats sont abondants, leur application doit être répétée si la plaie est très exsudative, ce qui semble en limiter l'utilisation sur les plaies exsudatives telles que les escarres ;

- les pansements à l'argent avec de nombreuses études en cours.

L'argent est actif sous forme soluble Ag<sup>+</sup> ou sous forme d'oxyde AgO.

Il agit sur les Gram<sup>+</sup> et les Gram<sup>–</sup> en provoquant la mort cellulaire par action sur la réplication de l'ADN et sur la membrane (pompe à protons). Le risque de résistance est faible [17].

La concentration en ion Argent est très variable selon les présentations dont certaines sont en association avec la sulfadiazine.

Les preuves sont discutées quant à l'action favorable sur la cicatrisation notamment du fait d'une toxicité sur les kératinocytes à concentration élevée ;

- dérivés iodés.

Ils ont été très utilisés puis abandonnés du fait de leur toxicité pour la plaie et de leurs effets généraux potentiels. Cependant, les preuves de toxicité sont surtout démontrées dans les études in vitro.

Ils ont un pouvoir antimicrobien de large spectre.

Ce sont Iodosorb<sup>®</sup> et Iodoflex<sup>®</sup> qui est cependant intéressant par sa particularité d'absorber les fluides et relarguer progressivement l'iode, grâce à la réaction entre ses trois composants : dextran (colloïde), epichlorhydrine et iode qui le rendent efficace sur le biofilm [33].

- la larvothérapie : l'action antimicrobienne de la larvothérapie est reconnue et documentée [18,20,27] notamment sur le *S. aureus* (y compris le SARM), l'*E. coli* et le *Proteus*, même si tous les mécanismes de cette activité antimicrobienne n'ont pas été identifiés. Elle serait liée aux enzymes excrétées/secrétées par les larves, et associée à une action bactériophage ;
- le traitement par pression négative n'est pas un traitement spécifique de l'infection. Son indication peut être retenue pour une escarre infectée ou non en préparation à un geste de couverture chirurgicale.

Il lui est reconnu une action favorable sur la réduction de la plaie même si elle est infectée et un effet favorable sur la cicatrisation.

## 2.6. Conclusion

Le diagnostic d'escarre infectée est avant tout clinique. Les prélèvements bactériologiques par écouvillonnages ne sont qu'un « support », avec des informations partielles. La technique de prélèvement (après nettoyage de la plaie) et les informations cliniques qui les accompagnent garantissent la qualité des résultats. L'infection définie comme un nombre de bactéries supérieur à 10<sup>5</sup> CFU/g de tissus, est peu pertinente en pratique clinique.

Face à une escarre infectée, il semble nécessaire d'être méthodique et réfléchir à chaque situation en prenant en compte la plaie, l'état général du patient (exemple : âge, pathologies associées) et son environnement (exemple : domicile, hôpital).

Le lavage (eau/sérum physiologique) ou la décontamination (solution scrub) sont destinés à ôter tout résidu (pus, corps étranger, fibres de pansement souillé) présents sur la plaie et susceptibles d'entretenir l'infection. La différence entre les deux consiste à utiliser ou non une solution décontaminante type scrub au faible pouvoir antiseptique et qui peut être remplacée s'il y a prise de douche par d'autres solutions moussantes (exemple : savon).

Un lavage et drainage efficaces peuvent parfois suffire à prévenir ou traiter une infection locale. Le drainage des exsudats et du pus est assuré par des pansements type alginate, fibre de Carbomethyl cellulose (CMC), compresses drainantes ou irrigo-absorbantes recouvertes si possible d'un pansement non occlusif jusqu'à disparition des signes infectieux. Aussi sont-ils privilégiés sur les plaies chroniques. Cependant, l'utilisation d'antiseptique peut être recommandée si l'efficacité du drainage semble insuffisante et si la présence de biofilm est suspectée.

Le traitement local antibactérien peut être envisagé en présence de signes locaux d'infection (Grade C). Le traitement systémique antibiotique est mis en place en présence de signes généraux d'infection (Grade B).

Les pratiques professionnelles ne divergent pas des recommandations issues de la littérature.

Les recommandations définitives seront rédigées par le groupe de pilotage promoteur du travail à l'issue des cotations attribuées par un groupe de cotation composé de 42 membres désignés par PERSE [10], la Sofmer [10], la SFGG [10], la SFFPC [10], et deux représentants des associations de patients. Elles seront publiées en français et en anglais, et seront également disponibles pour le grand public sur les sites Internet de PERSE, la Sofmer, la SFGG, la SFFPC.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Annexe 1

- Le diagnostic de l'infection de l'escarre est fait par un prélèvement bactériologique ? Oui, non

- Renouvelez-vous le pansement :
  - chaque jour ? A
  - tous les 2 jours ? B
  - à saturation ? C
- Le traitement de choix l'escarre infectée est :
  - des antibiotiques locaux A
  - des antiseptiques locaux B
  - une antibiothérapie générale C
- Le traitement local utilise :
  - le miel A
  - la thérapie par pression négative B
  - l'argent C

## References

- [1] Ammons CB. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. *Recent Patent Antiinfect Drug Discov* 2010;5(1):10–7.
- [2] Andriessen AE, Eberlein T. Assessment of a wound cleansing solution in the treatment of problem wounds. *Wounds* 2008;20(6):171–5.
- [3] Barbaud A, Collet E, Le Coz C, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updates series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009;60:279–87.
- [4] Black CE, Costerton JW. Current concepts regarding the effect of wound microbial ecology and biofilms on wound healing. *Surg Clin North Am* 2010;90(6):1147–60.
- [5] Blaser G, Santos K, Bode U, Vetter H, Simon H. Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRS. *Am J Wound Care* 2007;16(8):325–8.
- [6] Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med* 2002;34:419–27.
- [7] Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. *Int J Dermatol* 1999;38:573–8.
- [8] Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):244–69.
- [9] Cowan T. Biofilms and their management: implications for the future of wound care. *J Wound Care* 2010;19(3):117–20.
- [10] Darbas H, Meaume S, Teot L, Dereure O. Bactériologie et infection des plaies. *Plaies Cicatrisation* 2005;6:73–7.
- [11] Dowsett C, AyeHo E. The principles of chronic wound bed preparation and treatment. *Br J Nurs* 2004;13(15):1–7.
- [12] Driver Vickie R. Silver dressings in clinical practice. *Ostomy Wound Manage* 2004;50(9A suppl):11–5.
- [13] Dupon M. Les signes cliniques de l'escarre infectée. *Escarre* 2011;50:9–11.
- [14] Finlay LG, Bowszyc J, Ramlau C, Gwiedzinski Z. The effect of Topical 0.75% metrodinazole gel on malodorous cutaneous ulcers. *J Pain Symp-tom Manag* 1996;11.
- [15] Gardner SE, Frantz RA, Troia C, Eastman S, Mac Donald M, Buresh K, Healy D. A tool to assess clinical signs and symptoms of localized infection in chronic wounds: development and reliability. *Ostomy Wound Manage* 2001;47(1):40–7.
- [16] Giordano P, Weber K, Gail G, Kubert J. Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(2):309–17.
- [17] Gupta A, Maynes M, Silver S. Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:5042–5.
- [18] Heggors JP. Assessing and controlling wound infection. *Clin Plast Surg* 2003;30:25–35.
- [19] Ip M, Lui SL, Poon VK, Lung I, Burd A. Antimicrobial activities of silver dressings: an in vitro comparison. *J Med Microbiol* 2006;55(1):59–63.
- [20] Jaklic D, Lapanje A, Zupancic K, Smrke D, Gunde-Cimerman N. Selective antimicrobial activity of maggots against pathogenic bacteria. *J Med Microbiol* 2008;57:617–25.
- [21] James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008;16(1):37–44.
- [22] Kaehn K, Eberlein T. In vitro test for comparing the efficacy of wound-rinsing solutions. *Br J Nurs* 2009;18(11):S4–10.
- [23] Kucan JO, Robson MC, Heggors JP, Ko F. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1981;29(5):232–5.
- [24] Lipp C, Kirker K, Agostinho A, James G, Stewart P. Testing wound dressings using an in vitro wound Model. *J Wound Care* 2010;19(6):220–6.
- [25] Lipsky B, Hoey AC. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1541–9.
- [26] Maklebust J. Pressure ulcer assessment. *Clin Geriatr Med* 1997;13(3):483–96.
- [27] Margolin L, Gialanella P. Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *Int Wound J* 2010;7(3):202–4.
- [28] Meaume S, Vallet D. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care* 2005;14(9):411–9.
- [29] Michel D, Zäch GA. Antiseptic efficacy of disinfecting solutions in suspension test in vitro against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in pressure sore wounds after spinal cord injury. *Dermatology* 1997;195(2):36–41.
- [30] Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *Journal of Wound care* 1999;8:415–7.
- [31] Mphande AN, Killowe C, Phallira S, Jones HW, Harrison WJ. Effects of honey and sugar dressings on wound healing. *J Wound Care* 2007;16(7):317–9.
- [32] Ousey K, MacIntosh C. Topical antimicrobial agents for the treatment of chronic wounds. *Br J Community Nurs* 2009;14(9):S6–15.
- [33] Philips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms made easy. *Wounds Int* 2011;1:3–4.
- [34] Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 2004;30(2):140–7.
- [35] Ranou F, Coudeyre E, Ribinik P, Macé Y, Poiraudau S, Revel M. Établir des recommandations dans le domaine de la médecine physique et de réadaptation: la méthode SOFMER. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50:100–5.
- [36] Robicsek A, Beaumont JL, Thomson Jr RB, Govindarajan G, Peterson LR. Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2009;30(7):623–32.
- [37] Romanelli M, Dini V, Bertone MS, Mazzatenta C, Martini P. Efficacy and tolerability of Fitostimoline antibiotic soaked gauzes in the topical treatment of cutaneous sores, ulcers and burns, complicated with bacterial contamination. An open-label, controlled, randomised, multicentre, parallel group. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche* 2008;167(6):251–60.
- [38] Silver S, Phung LT, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2006;33:627–34.
- [39] Stotts NA, Hunt TK. Managing bacterial colonization infection. *Clin Geriatr Med* 1997;13(3):565–73.
- [40] Thomson PD. Immunology microbiology and the recalcitrant wound. *Ostomy Wound Manage* 2000;46(1A Suppl):77–82.
- [41] Toussaint P. Biofilms et plaies chroniques. *Escarre* 2011;50:14–5.
- [42] Trial C, Darbas H, deVilleneuve A, Lavigne JR, Sotto A, Simoneau G, Tillet Y, Teot L. Assessment of the antimicrobial effectiveness of a new silver alginate wound dressing: a RCT. *J Wound Care* 2010;19(1):20–6.
- [43] Wolcott RD, Rhoads DD, Bennett ME, Wolcott BM, Gogokhia L, Costerton JW, Dowd SE. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *J Wound Care* 2010;19(2):45–6 [48–50, 52–53].